

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

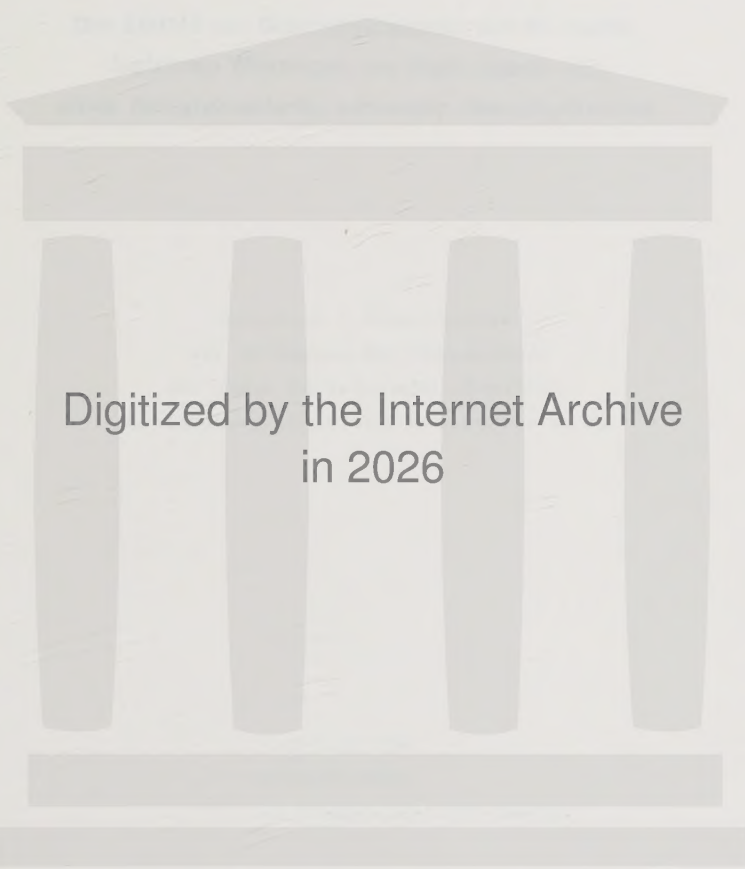
(Direktor: Prof. Dr.G.Kuschinsky)

**Der Einfluß von Guanylhydrazonen auf die positiv
inotropen Wirkungen von Digitoxigenin und
eines herzglykosidartig wirkenden Guanylhydrazons**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
DIETMAR VOGEL
aus Frankenstein/Schlesien

Mainz 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0113

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr.G.Kuschinsky)

**Der Einfluß von Guanylhydrazonen auf die positiv
inotropen Wirkungen von Digitoxigenin und
eines herzoglykosidartig wirkenden Guanylhydrazons**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
DIETMAR VOGEL
aus Frankenstein/Schlesien

Mainz 1971



Dekan: Prof. Dr.med., Dr.med.dent. W. Ketterl

Referent: Prof. Dr.rer.nat. U. Wollert

Korreferent: Prof. Dr.med. G. Kuschinsky

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1) Einleitung	1
2) Methode	2
3) Statistische Methoden	6
4) Versuchsergebnisse	7
5) Besprechung der Versuchsergebnisse	34
6) Zusammenfassung	38
7) Literaturverzeichnis	49

1) Einleitung

Guanylhidrazone, die chemisch als Kondensationsprodukte des Amino-guanidins mit Aldehyden und Ketonen aufgefaßt werden können, sind in drei wichtige Gruppen eingeteilt worden (Wollert 1969):

1. Guanylhidrazone mit chemotherapeutischer Wirksamkeit
2. Guanylhidrazone mit Anti-Tumor-Aktivität
3. Guanylhidrazone mit cardiotoner Wirksamkeit.

Kroneberg und Mitarbeiter (1964 a,b), Ehmer und Mitarbeiter (1964 a,b,c,d) und Greef und Mitarbeiter (1964) fanden bei den Bisguanylhidrazonen der Steroid- und Triterpenreihe und anderer polycyclischer Verbindungen Substanzen, die in ihrer Wirkung den Herzglykosiden ähneln, z.B. die Guanylhidrazone des Prednisolons, Prednisons und Progesterons. Bislang erwiesen sich jedoch alle digitalisartig wirkenden Bisguanylhidrazone wegen ihrer kurzfristigen Wirkung als klinisch unbrauchbar (Wollert 1969).

Neben herzoglykosidartig wirkenden Guanylhidrazonen sind uns solche bekannt, die keine oder nur schwache herzoglykosidartige Wirkungen am isolierten Herzmuskel zeigen, weil sie die strukturellen Voraussetzungen für die herzoglykosidartige Wirkung einer Substanz nicht oder nur z.T. besitzen (Ehmer und Mitarbeiter 1964 a,c).

Da die Substanzen den herzoglykosidartig wirkenden Verbindungen teilweise strukturell ähneln, sollte untersucht werden, ob sie die Wirkungen eines typischen Vertreters dieser Reihe und des Digitoxigenins im Sinne eines kompetitiven Antagonismus (Ariens 1964) beeinflussen können.

2) Methode

250 - 300 g schwere Meerschweinchen beiderlei Geschlechts wurden durch Genickschlag betäubt und durch Entbluten aus den Carotiden getötet. Die Herzen der Tiere wurden aus dem Thorax entfernt. Linke Vorhöfe wurden in Carbogen (95 % O_2 u. 5 % CO_2) durchperlter Tyrodelösung von den Kammern freipräpariert und anschließend zwischen zwei Reizelektroden in Organbäder aufgehängt, die 70 ml Carbogen durchströmte Tyrodelösung, deren Temperatur 34 - 35 Grad C betrug, enthielten. Die Vorhöfe standen unter einer Vorspannung von 0,5 g, wurden mit einer Frequenz von 180 Impulsen /min. supramaximal und einer konstanten Reizdauer von 1 msec gereizt. Die Kontraktionsamplitude wurde isometrisch mittels eines Dehnungsmeßstreifens (Grass FT 03) nach Eichung auf 0,5 g auf einem Direktschreiber (Hellige Helco Scriptor) registriert. Nach einer Äquilibrationsphase von 30 - 45 min, in der sich eine konstante Kontraktionsamplitude einstellte, wurden die Substanzen in die Organbäder pipettiert. Die verwandte Tyrodelösung setzte sich wie folgt zusammen:

Angaben in mM:

Na Cl 137, KCl 5,4, $CaCl_2$ 0,9, $MgCl_2$ 1,05,
 $NaHCO_3$ 11,9, NaH_2PO_4 0,42, Glucose 5,5

Folgende Guanylhydrazone wurden untersucht (s.Tab. 1).

Außerdem wurden noch folgende Substanzen untersucht:

Digitoxigenin, Hexobarbital-Na (Evipan^R) und Acetylcholin.

Es soll im Folgenden die Abkürzung Ach benutzt werden.

Die Guanylhydrazone wurden in destilliertem Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst und $10^{-3}M$ Lösungen hergestellt.

Von Digitoxigenin wurde mit Hilfe von 10 ml 96 % Äthanol 1 Liter

einer wässrigen $3,5 \times 10^{-5} \text{ M}$ Stammlösung hergestellt.

Von Hexobarbital-Na und Acetylcholin wurden mit destilliertem Wasser Stammlösungen hergestellt, die 10^{-2} g/ml enthielten.

In folgender Weise wurden die Versuche durchgeführt:

- 1) Die Konzentrationswirkungsbeziehungen der erwähnten Substanzen, ausgenommen Evipan, an isolierten supramaximal gereizten linken Meerschweinchenvorhöfen wurden registriert.

Die Substanzen wurden kumulativ den Organbädern zupipettiert, so daß jeweils eine bestimmte Konzentration auf die Vorhöfe einwirkte. Nach 10-minütiger Einwirkung der jeweiligen Substanzkonzentration auf die Vorhöfe wurde ein gleichbleibendes Plateau der Kontraktionshöhe erreicht, das als Zunahme bzw. Abnahme der Kontraktionskraft in g/g Trockengewicht ausgewertet wurde.

- 2) In gleicher Weise wurden BG 60- und Digitoxigenin- konzentrations- wirkungsbeziehungen bei nicht supramaximaler Reizung der Vorhöfe aufgezeichnet.

- 3) In weiteren Versuchsreihen wurde der Einfluß folgender Substanzen:

MG 12, MG 19, MG 52, BG 61, BG 62, Evipan
und Acetylcholin

auf die positiv inotrope Wirkung von BG 60 und Digitoxigenin an linken Meerschweinchenvorhöfen untersucht.

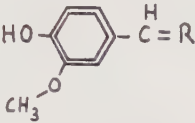
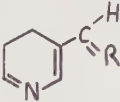
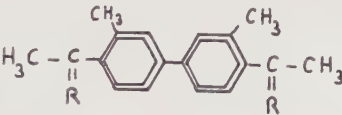
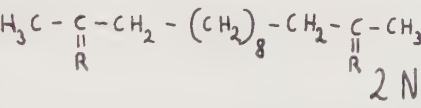
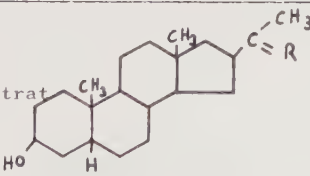
Diese Substanzen wurden nach der Äquilibrierungsphase in bestimmten Konzentrationen den Organbädern zupipettiert und nach einer weiteren Äquilibrierungsphase von 30 min, bzw. 60 min, in der sich eine neue gleichbleibende Kontraktionsamplitude einstellte, die kumulativen Konzentrationswirkungsbeziehungen für BG 60, bzw. Digitoxigenin wie bei Versuchsanordnung 1 registriert.

- a) MG 12, MG 19, MG 52 wurden in der Konzentration 3×10^{-5} zugesetzt. Nach einer Äquilibrierungsphase von 30 min wurden die kumulativen Konzentrationswirkungsbeziehungen von BG 60 bzw. Digitoxigenin registriert.
- b) BG 61 wurde in den Konzentrationen 3×10^{-6} M und 10^{-5} M zugesetzt und nach einer Äquilibrierungsphase von 30 min für BG 61 3×10^{-6} M und 60 min für BG 61 10^{-5} M die kumulativen Konzentrationswirkungsbeziehungen von BG 60 bzw. Digitoxigenin registriert.
- c) BG 62 wurde in den Konzentrationen 10^{-5} M und 2×10^{-5} M zugesetzt und nach einer Äquilibrierungsphase von 30 min für BG 62 10^{-5} M und 60 min für BG 62 2×10^{-5} M die kumulativen Konzentrationswirkungsbeziehungen von BG 60 bzw. Digitoxigenin registriert.
- d) Evipan wurde in der Konzentration von 2×10^{-4} g/ml zugesetzt, und nach einer Äquilibrierungsphase von 30 min wurden die kumulativen Konzentrationswirkungsbeziehungen von BG 60 bzw. Digitoxigenin registriert.
- e) Acetylcholin wurde in solchen Konzentrationen zugesetzt, daß die Kontraktionskraft um 10 - 30 %, um 31 - 50 % und um 51 - 90 % herabgesetzt wurde. Nach einer Äquilibrierungsphase von 20 min wurden die Konzentrationswirkungsbeziehungen von BG 60 bzw. Digitoxigenin registriert.

Die Auswertung der Effekte von BG 60 bzw. Digitoxigenin erfolgte als Veränderung der Kontraktionskraft in g/g Trockengewicht (g/g TG) von der Kontraktionskraft, die durch die zugesetzte Substanz, wie in 3 a) bis e) beschrieben, nach der Äquilibrierungsphase erreicht wurde.

Relativ ausgewertet und dabei bezogen auf die ursprüngliche Kontraktionskraft von 100 % wurde die durch BG 60 bzw. Digitoxigenin erreichte maximale Kontraktionskraft bei den Vorhöfen, die mit negativ inotrop wirkenden Substanzen vorbehandelt waren.

Tabelle 1

chemische Bezeichnung	chemische Formel	Abkürzung
Cyclohexynonguanyl- hydrazonnitrat		$\text{NO}_3^{(-)}$ MG12
3-Methoxy-4-oxybenz- aldehyd-guanylhydrazon- nitrat		$\text{NO}_3^{(-)}$ MG 19
Pyridin-3-aldehydguanyl- hydrazonnitrat		$\text{NO}_3^{(-)}$ MG 52
3,3'-Dimethyl-4,4'- diacetyldiphenylbis- guanylhydrazondinitrat		$2\text{NO}_3^{(-)}$ BG 60
Tetradecandionbisgua- nylhazondinitrat		$2\text{NO}_3^{(-)}$ BG 61
3 α -Hydroxy-5 β -pregnon- 20-on-guanylhydrazonitrat		$\text{NO}_3^{(-)}$ BG 62



3) Statistische Methoden

Die mittleren Fehler der Mittelwerte wurden bei folgenden Substanzen nach der Methode von Lord (1947) nach der Formel

$$s_{\bar{x}} = \frac{\text{range}}{\text{dn}\sqrt{n}} \quad \text{berechnet: MG 12, MG 19 und MG 52.}$$

Die Ergebnisse von BG 61, BG 62, Evipan und Ach₁₋₃, die als Hemm-substanzen vorweggegeben einen negativ inotropen Effekt zeigten, wurden ausschließlich nach der Formel (Snedecor 1950)

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1} \quad s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad \text{berechnet}$$

und Mittelwertsvergleiche nach dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben ausgeführt. In gleicher Weise wurden die positiv inotropen Effekte von BG 60 und Digitoxigenin ohne eine dieser untersuchten Substanzen statistisch ausgewertet. Als Signifikanzschränke wurde $p < 0,05$ angenommen.

In Tabelle 2 - 4 ist $p < 0,05$ als + und $p < 0,01$ als ++ angegeben.

Definition der Abkürzungen:

$\bar{x}$ = Mittelwert

n = Anzahl der einzelnen Meßwerte

s^2 = Varianz

$s_{\bar{x}}$ = mittlere Abweichung des Mittelwertes

x_i = Einzelmeßwert

range = Differenz vom größten bis zum kleinsten Wert

4) Versuchsergebnisse

I. Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von BG 60 und Digitoxigenin.

BG 60 steigerte bei kumulativer Zugabe im Konzentrationsbereich von 10^{-6} M bis 10^{-5} M die Kontraktionskraft der isolierten linken Meerschweinchenvorhöfe. Die größte Zunahme der Kontraktionskraft bei den supramaximal gereizten Vorhöfen wurde durch Einwirkung von 10^{-5} M BG 60 mit $+ 17,4$ g/g TG $\pm 4,1$ erreicht. Bei 2×10^{-5} M BG 60 traten Arrhythmien auf, und die Kontraktionskraft der Vorhöfe nahm in der für Herzglykoside typischen Weise durch Kontraktur stark ab. Deutlich größer wurde die Steigerung der Kontraktionskraft durch BG 60 bei den nicht supramaximal gereizten isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen. Die Kontraktionskraft der Vorhöfe war hierbei vor Gabe von BG 60 um durchschnittlich 53 % geringer als die der supramaximal gereizten Vorhöfe.

Auffällig war zudem eine Verschiebung des maximalen Effektes mit $+ 52,2$ g/g TG $\pm 13,6$ zur höheren Dosis von 2×10^{-5} M BG 60.

Siehe Abb. 1

Digitoxigenin bewirkte bei kumulativer Zugabe schon in einer Konzentration von 10^{-7} M eine Zunahme der Kontraktionskraft der Vorhöfe. Das Maximum wurde durch $1,5 \times 10^{-6}$ M Digitoxigenin mit $+ 31,97$ g/g TG $\pm 6,13$ erreicht und die toxische Wirkung durch 2×10^{-6} M Digitoxigenin.

Die nicht supramaximal gereizten Vorhöfe ließen unter Einwirkung von Digitoxigenin, ebenso wie zuvor bei BG 60, eine stärkere Zunahme der Kontraktionskraft von einem niedrigeren Ausgangsplateau, sowie eine Verschiebung der glykosidartigen Intoxikation zur höheren Digitoxigeninkonzentration (3×10^{-6} M) erkennen.

Siehe Abb. 2

II. Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von MG 12, MG 19, MG 52, BG 61, BG 62 und Acetylcholin an den Vorhöfen.

MG 12, MG 19 und MG 52 bewirkten auch in hoher Dosierung ($5 \times 10^{-5} \text{M}$) keine Kontraktur oder Arrhythmie an linken Meerschweinchenvorhöfen. Als einzige dieser drei Substanzen erwies sich das MG 12 als positiv inotrop wirksam. Die maximale Zunahme der Kontraktionskraft wurde mit $24,5 \text{ g/g TG} \pm 12,4$ bei $6 \times 10^{-5} \text{M}$ MG 12 erreicht. Dagegen hatte MG 19 auch in hoher Konzentration keine Wirkung auf isolierte Meerschweinchenvorhöfe, und MG 52 wirkte nur schwach negativ inotrop.

Siehe Abb. 3

Die Bisguanylhydrazone BG 61 und BG 62 verringerten die Kontraktionskraft der Herzmuskeln, wobei BG 61 konzentrationsabhängig stärker negativ inotrop wirkte als BG 62.

Siehe Abb. 4

Acetylcholin wirkte konzentrationsabhängig stark negativ inotrop.

Siehe Abb. 5

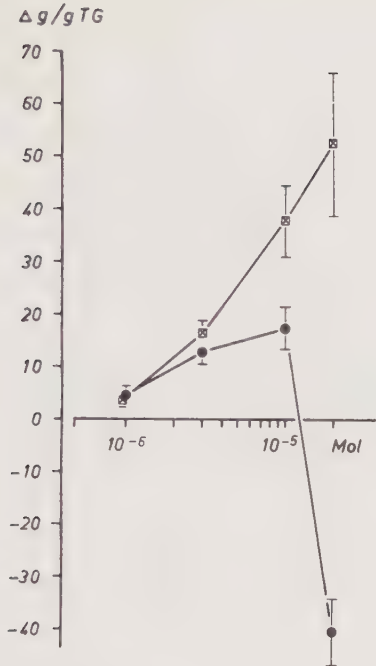


Abb. 1

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenylbisguanylhydrazondinitrat (BG 60) an supra-maximal ● und nicht supra-maximal ⊗ gereizten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in Gramm pro Gramm Trockengewicht (g/g TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

n = Anzahl der Versuche siehe Tabelle 5

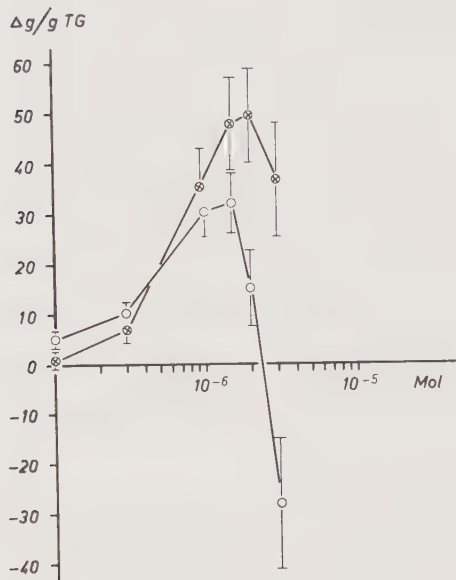


Abb. 2

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Digitoxigenin an supramaximal ○ und nicht supramaximal ⊗ gereizten isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in Gramm pro Gramm Trockengewicht (g/g TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

n= Anzahl der Versuche siehe Tabelle 6

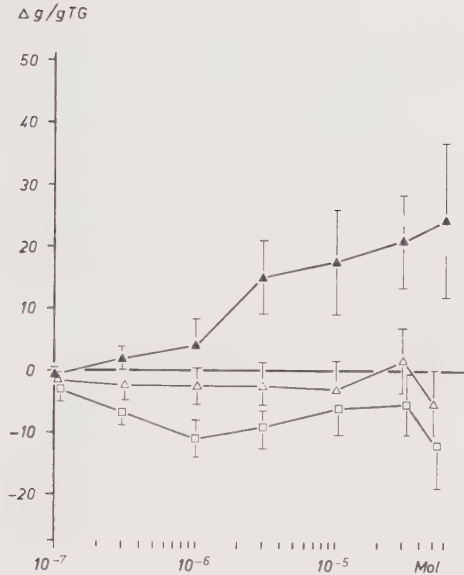


Abb. 3

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Cyclohexanon-guanylnitrat (MG 12) ▲, 3-Methoxy-4-oxybenzaldehyd-guanylnitrat (MG 19) △ und Pyridin-3-aldehydguanylnitrat (MG 52) □ an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in Gramm pro Gramm Trockengewicht (g/g TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration.

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

n= Anzahl der Versuche siehe Tabelle 5

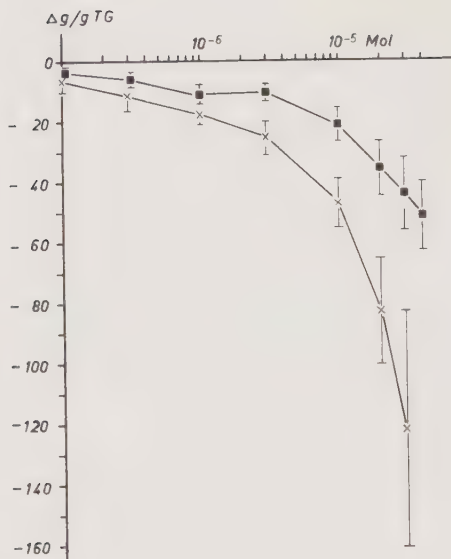


Abb. 4

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Tetradecan-20-onguanylhyaazondinitrat (BG 61) X und 3 α -Hydroxy-5 β -pregnon-20-onguanylhyaazonnitrat (BG 62) ■ an isolierten linken Meer-schweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in Gramm pro Gramm Trockengewicht (g/g TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration.

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

n = Anzahl der Versuche siehe Tabelle 5

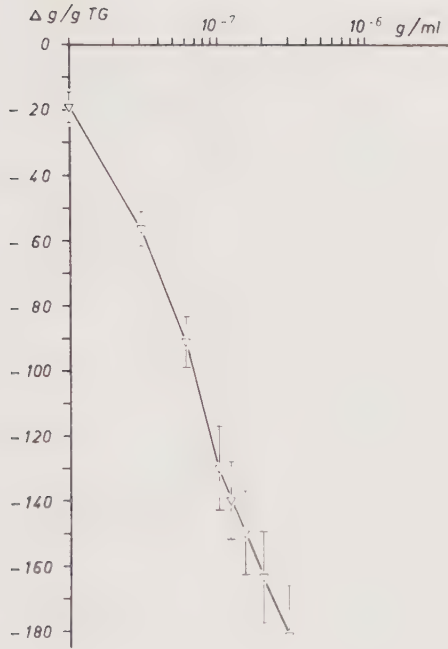


Abb. 5a

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Acetylcholin

(ACh) ∇ an isolierten linken Meerschweinenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in Gramm pro Gramm
Trockengewicht (g/g TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration.

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Anzahl der Versuche je Substanzkonzentration $n=6$

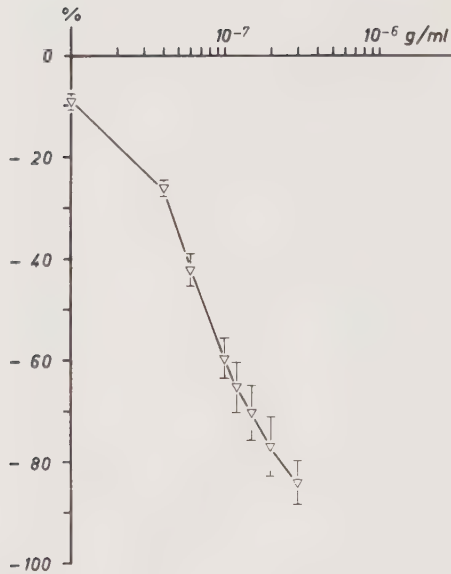


Abb. 5 b

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Acetylcholin

(ACh) ∇ an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in % von der Ausgangs-
kontraktionskraft (Vorlauf = 100%).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration.

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

Anzahl der Versuche je Substanzkonzentration $n = 6$

III. a) MG 12, MG 19, MG 52 mit BG 60 bzw. Digitoxigenin.

MG 12 ($3 \times 10^{-5}M$), das eine schwache positiv inotrope Wirkung hat, und MG 19 ($3 \times 10^{-5}M$), das die Kontraktionskraft nicht beeinflusst, beeinflussten die Wirkung von BG 60 kaum.

MG 52 ($3 \times 10^{-5}M$) verstärkte die Wirkung von $10^{-5}M$ BG 60, wobei die Kontraktionskraft von $+43,2 \text{ g/g TG} \pm 11,91$ gegenüber $+ 17,37 \text{ g/g TG} \pm 4,1$ ohne MG 52 zunahm.

Siehe Abb. 6

MG 12 ($3 \times 10^{-5}M$) und MG 19 ($3 \times 10^{-5}M$) verringerten die positiv inotropen Effekte von Digitoxigenin nur wenig.

MG 52 ($3 \times 10^{-5}M$) verringerte die positiv inotrope Wirksamkeit des Digitoxigenins im Konzentrationsbereich von $10^{-7}M$ bis $10^{-6}M$. Die größte Zunahme der Kontraktionskraft, die Digitoxigenin ohne MG 52 schon in der Konzentration $1,5 \times 10^{-6}M$ bewirkte, erfolgte nach MG 52 erst bei $2 \times 10^{-6}M$ Digitoxigenin mit $37,75 \text{ g/g TG} \pm 6,94$.

Siehe Abb. 7

b) BG 61 mit BG 60

BG 61 ($3 \times 10^{-6}M$) verringerte die Kontraktionskraft der Vorhöfe nach 30 min durchschnittlich um 15 % und BG 61 ($10^{-5}M$) nach 60 min um $58,4 \% \pm 2,4$.

BG 61 ($3 \times 10^{-6}M$) verstärkte die Wirkung von BG 60 auf die Kontraktionskraft der Vorhöfe deutlich. Gleichzeitig verschob BG 61 ($3 \times 10^{-6}M$) die maximale positiv inotrope Wirkung von BG 60 zur höheren BG 60 Konzentration ($2 \times 10^{-5}M$). Die Zunahme der Kontraktionskraft von der durch BG 61 ($3 \times 10^{-6}M$) um 15 % verringerten Kontraktionskraft betrug dabei $+ 52,36 \text{ g/g TG} \pm 6,61$.

Noch stärker war die positiv inotrope Wirkung von BG 60 an den

Vorhöfen unter Einfluß von BG 61 ($10^{-5}M$) ausgehend von der um $58,4 \% \pm 2,4$ durch BG 61 ($10^{-5}M$) verringerten Kontraktionskraft. Der größte Effekt wurde hierbei durch BG 60 ($3 \times 10^{-5}M$) mit einer Zunahme der Kontraktionskraft von $+ 68 \text{ g/g TG} \pm 11,68$ erreicht. Die digitalisartige Intoxikation begann an den Vorhöfen erst bei der hohen BG 60 Konzentration ($4 \times 10^{-5}M$).

Siehe Abb. 8

Der Vergleich der ursprünglichen Kontraktionskraft mit der maximalen Kontraktionskraft, die nach Vorbehandlung mit BG 61 durch BG 60 erreicht wurde, zeigt bei relativer Auswertung folgendes: Unter Einfluß von BG 61 ($10^{-5}M$), das die Kontraktionskraft der Vorhöfe um $58,4 \% \pm 2,4$ senkte, erreicht BG 60 ($3 \times 10^{-5}M$) mit seinem maximalen positiv inotropen Effekt $83,2 \% \pm 5,27$ der Ausgangskontraktionskraft von 100 %.

c) BG 61 mit Digitoxigenin

BG 61 ($3 \times 10^{-6}M$) verstärkte die positiv inotrope Wirkung von Digitoxigenin in ähnlicher Weise wie die von BG 60. Nach Vorbehandlung mit BG 61 ($3 \times 10^{-6}M$) wirkte Digitoxigenin in der Konzentration $3 \times 10^{-6}M$ maximal positiv inotrop. Ohne BG 61 Vorgabe verursachte Digitoxigenin in dieser Konzentration schon Kontraktur.

BG 61 ($10^{-5}M$) verschob die maximale Digitoxigeninwirkung bis zur sehr hohen Konzentration von $6 \times 10^{-6}M$ Digitoxigenin. Die Kontraktionskraft nahm dabei um $105,35 \text{ g/g TG} \pm 14,7$ zu.

Kontraktur und Arrhythmie, die ohne Zusatz von BG 61 ($10^{-5}M$) schon bei $2 \times 10^{-6}M$ Digitoxigenin auftraten, begannen erst bei $7 \times 10^{-6}M$ Digitoxigenin.

Bis zu $10^{-6}M$ Digitoxigenineinwirkung unterscheiden sich die positiv inotropen Effekte an den Vorhöfen von Digitoxigenin mit BG 61 nicht von den entsprechenden Digitoxigenineffekten ohne BG 61.

Erst bei höheren Digitoxigeninkonzentrationen wurde die Zunahme der Kontraktionskraft deutlich größer, und es trat eine deutliche Verschiebung der toxischen Wirkung von Digitoxigenin zu wesentlich höheren Konzentrationen ein.

Siehe Abb. 9

Die relative Auswertung, die die Ausgangskontraktionskraft der Vorhöfe ohne Einfluß von BG 61 oder Digitoxigenin in g/g TG gleich 100 % setzt, zeigte folgendes:

Die Ausgangskontraktionskraft der Vorhöfe, die durch 10^{-5} M BG 61 um $64 \% \pm 2,73$ gesenkt wurde, wird durch 6×10^{-6} M Digitoxigenin insgesamt wieder mit $105,6 \% \pm 8,71$ erreicht.

d) BG 62 mit BG 60

BG 62 wirkte schwächer negativ inotrop auf die Vorhöfe und beeinflusste die Wirkung von BG 60 und Digitoxigenin anders als BG 61. BG 62 (10^{-5} M) senkte die Kontraktionskraft der Vorhöfe um durchschnittlich 19,5 % und BG 62 (2×10^{-5} M) um 60 %.

Die maximale Zunahme der Kontraktionskraft durch BG60 (2×10^{-5} M) nach Vorbehandlung mit BG 62 (10^{-5} M) betrug 47,55 g/g TG $\pm 12,9$ und lag damit deutlich über dem größten positiv inotropen Effekt von BG 60 ohne BG 62 ($+ 17,37$ g/g TG $\pm 4,1$).

Wesentlich geringer war jedoch die maximale positiv inotrope Wirkung von BG 60 (2×10^{-5} M) unter Einfluß von BG 62 (2×10^{-5} M) mit einer Zunahme der Kontraktionskraft von nur 26,7 g/g TG $\pm 6,69$.

Siehe Abb. 10

Die Darstellung der Effekte in der relativen Auswertung zeigt, daß nach Vorgabe von BG 62 (2×10^{-5} M) auch durch die maximale positiv inotrope Wirkung von BG 60 (2×10^{-5} M) nur $64,2 \% \pm 8,9$ der Ausgangskontraktionskraft erreicht wurden.

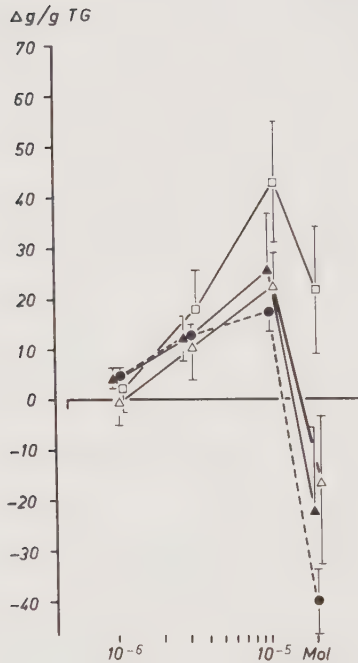


Abb. 6

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenylbisguanylhyaazonnitrat (BG 60)---●---, sowie von BG 60 nach Vorgabe von:

- 1) $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ Cyclohexanonguanylhyaazonnitrat (MG 12) ▲,
- 2) $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ 3-Methoxy-4-oxybenzaldehydguanylhyaazonnitrat (MG 19) △,
- 3) $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ Pyridin-3-aldehydguanylhyaazonnitrat (MG 52) □ an

isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in Gramm pro Gramm Trockengewicht (g/g TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

n= Anzahl der Versuche siehe Tabelle 5



Abb. 7

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Digitoxigenin

---○---, sowie von Digitoxigenin nach Vorgabe von:

- 1) 3×10^{-5} M Cyclohexanonguanylhyaazonnitrat (MG 12) ▲,
- 2) 3×10^{-5} M 3-Methoxy-4-oxybenzaldehyd-guanylhyaazonnitrat (MG 19) △,
- 3) 3×10^{-5} M Pyridin-3-aldehyd-guanylhyaazonnitrat (MG 52) □ an

isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in Gramm pro Gramm
Trockengewicht (g/g TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

n = Anzahl der Versuche siehe Tabelle 6

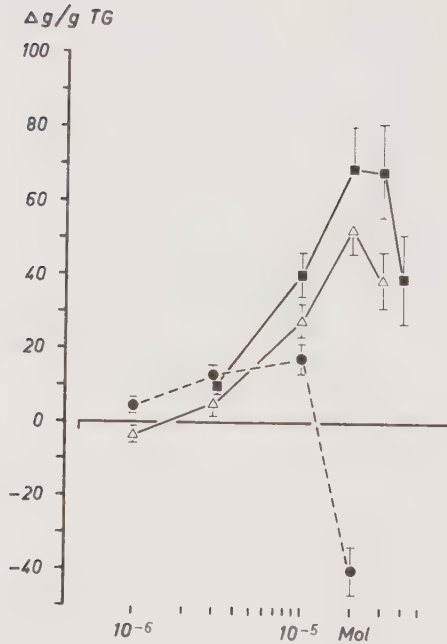


Abb. 8

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenylbisguanylhydrazondinitrat (BG 60)---●---, sowie von BG 60 nach Vorgabe von Tetradecandionbisguanylhydrazondinitrat (BG 61) in einer Konzentration von 10^{-5} M ■ und 3×10^{-6} M △ an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in Gramm pro Gramm Trockengewicht (g/g TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

n = Anzahl der Versuche siehe Tabelle 5

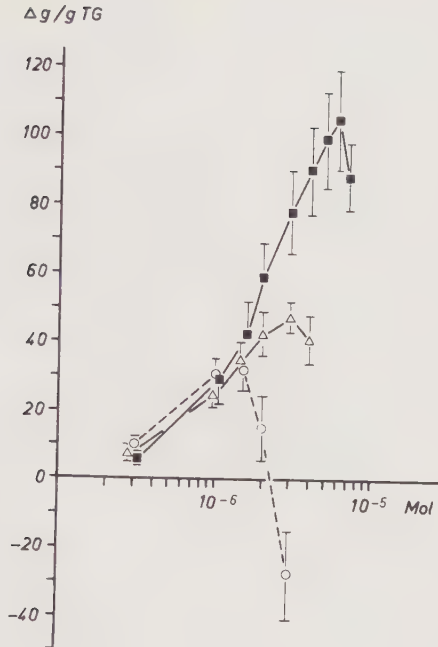


Abb. 9

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Digitoxigenin $-\text{O}-$, sowie von Digitoxigenin nach Vorgabe von Tetradecondionbisguanylhydrazondinitrat (BG 61) in einer Konzentration von 10^{-5} M $\blacksquare$ und $3 \times 10^{-6} \text{ M}$ $\triangle$ an isolierten linken Meerschweinchen-vorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in Gramm pro Gramm Trockengewicht (g/g TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

n = Anzahl der Versuche siehe Tabelle 6

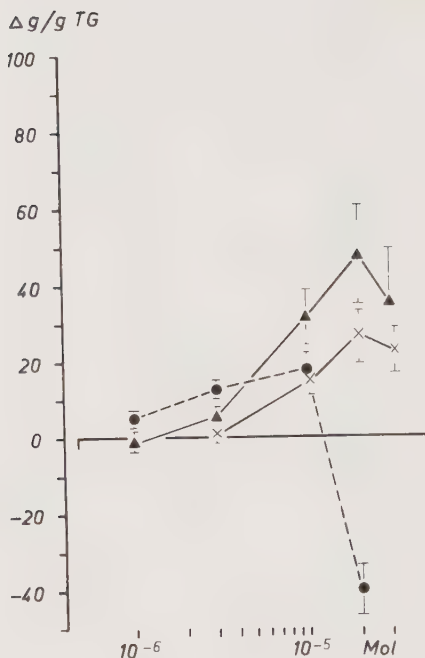


Abb. 10

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenylbisguanylhydrazondinitrat (BG 60)---●---, sowie von BG 60 nach Vorgabe von 3- α -Hydroxy-5 β -pregnon-20-on-guanylhydrazonnitrat (BG 62) in einer Konzentration von $2 \times 10^{-5} M$ X und $10^{-5} M$ ▲ an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft, g/g (TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$

n= Anzahl der Versuche siehe Tabelle 5

e) BG 62 mit Digitoxigenin

Die positiv inotropen Effekte des Digitoxigenin nach Vorbehandlung der Vorhöfe mit BG 62 (10^{-5} M) war wie bei BG 60 größer als nach Vorgabe von BG 62 (2×10^{-5} M). Digitoxigenin (3×10^{-6} M) steigerte mit $+ 59,5$ g/g TG $\pm 8,8$ unter Einfluß von BG 62 (10^{-5} M) am stärksten die Kontraktionskraft der Vorhöfe.

Deutlich geringer war die maximale positiv inotrope Wirkung von Digitoxigenin (3×10^{-6} M) mit $+ 37,54$ g/g TG $\pm 3,85$ nach Vorgabe von BG 62 (2×10^{-5} M). Die positiv inotropen Effekte des Digitoxigenins mit BG 62 (2×10^{-5} M), das zuvor die Kontraktionskraft um 56 % herabsetzte, waren keineswegs größer als die Digitoxigenineffekte ohne BG 62.

Die digitalisartige Intoxikation trat bei diesen Vorhöfen jedoch erst bei Digitoxigenin (4×10^{-6} M) auf statt nach Digitoxigenin (2×10^{-6} M).

Siehe Abb. 11

Nach Vorgabe von BG 62 (2×10^{-5} M) wurde auch durch die maximale positiv inotrope Wirkung von Digitoxigenin (3×10^{-6} M) nur 75 % der Ausgangskraft erreicht.

f) Evipan mit BG 60

Evipan (2×10^{-4} g/ml) hatte einen starken negativ inotropen Effekt auf Meerschweinchen Vorhöfe und verminderte deren Kontraktionskraft um 55,6 % $\pm 3,55$.

Die positiv inotrope Wirkung von BG 60 auf die Vorhöfe wurde durch Evipan (2×10^{-4} g/ml) so verstärkt, daß bei BG 60 (10^{-5} M) Einwirkung ein signifikanter Unterschied in der Zunahme der Kontraktionskraft mit $+ 61,25$ g/g TG $\pm 11,2$ gegenüber $+ 17,37$ g/g TG $\pm 4,1$ bei BG 60 (10^{-5} M) ohne Evipan resultierte.

Die größte positiv inotrope Wirkung wurde durch BG 60 ($2 \times 10^{-5} \text{M}$) mit $+ 85,78 \text{ g/g TG} \pm 11,9$ erreicht. Kontraktur und Arrhythmie begannen bei BG 60 ($3 \times 10^{-5} \text{M}$).

Siehe Abb. 12

Die relative Auswertung der Effekte ergab, daß nach Vorbehandlung mit Evipan ($2 \times 10^{-4} \text{ g/ml}$) durch die maximale positiv inotrope Wirkung von BG 60 ($2 \times 10^{-5} \text{M}$) die Ausgangskontraktionskraft mit $90,3 \% \pm 4,99$ fast wieder erreicht wurde.

g) Evipan mit Digitoxigenin

Die Zunahme der Kontraktionskraft durch Digitoxigenin wurde nach Vorgabe von Evipan ($2 \times 10^{-4} \text{ g/ml}$) ebenfalls wesentlich gesteigert.

Schon bei Digitoxigenin (10^{-6}M) wurde die Zunahme der Kontraktionskraft mit $+ 53,9 \text{ g/g TG} \pm 8,78$ signifikant größer gegenüber $+ 30,54 \text{ g/g TG} \pm 4,75$ bei Digitoxigenin (10^{-6}M) ohne Evipan.

Außerdem verschob Evipan ($2 \times 10^{-4} \text{ g/ml}$) den maximalen positiv inotropen Effekt des Digitoxigenins zur höheren Digitoxigeninkonzentration ($3 \times 10^{-6} \text{M}$), wobei die Kontraktionskraft um $102 \text{ g/g TG} \pm 14,8$ zunahm.

Siehe Abb. 13

Bezogen auf die Kontraktionskraft vor Evipangabe wurde auch durch diese starke Zunahme von $+ 102 \text{ g/g TG} \pm 14,85$ durch Digitoxigenin ($3 \times 10^{-6} \text{M}$) insgesamt nur wieder das Ausgangsniveau von 100% mit $97,52 \% \pm 5,54$ erreicht.

h) Acetylcholin mit BG 60

Acetylcholin hatte auf isolierte Meerschweinchenvorhöfe eine starke negativ inotrope Wirkung.

Nach Vorbehandlung der Vorhöfe mit Acetylcholin in verschiedenen

Konzentrationen mit:

- 1) 10-30 %iger negativ inotroper Wirkung auf die Vorhöfe (Ach_1)
- 2) 31-50 %iger negativ inotroper Wirkung auf die Vorhöfe (Ach_2)
- 3) 51-90 %iger negativ inotroper Wirkung auf die Vorhöfe (Ach_3)

wurde die Zunahme der Kontraktionskraft durch BG 60 wie folgt beeinflusst. Schon bei einer Einwirkung von BG 60 ($10^{-6}M$) wurde der positiv inotrope Effekt bei allen drei Acetylcholkonzentrationen gegenüber den Effekten von BG 60 ohne Vorgabe von Acetylcholin signifikant größer.

Die größte Zunahme der Kontraktionskraft unter BG 60 resultierte bei der stärksten Herabsetzung der Kontraktionskraft durch Ach_3 .

Das Maximum wurde bei BG 60 ($10^{-5}M$) erreicht mit einer Zunahme der Kontraktionskraft von $+ 55,65 \pm 10,73$ g/g TG bei Ach_1 , von $+ 87,9 \pm 5,5$ g/g TG bei Ach_2 und von $+ 133,35 \pm 17,5$ g/g TG bei Ach_3 .

Siehe Abb. 14

Kontraktur und Arrhythmie der Vorhöfe wurden unter dem Einfluß von Acetylcholin nicht zu einer höheren BG 60 Konzentration verschoben, sondern begannen wie bei BG 60 ohne Vorgabe von Acetylcholin schon bei BG 60 ($2 \times 10^{-5}M$).

Trotz der unterschiedlichen negativ inotropen Wirkung von Acetylcholin 1, 2, 3 auf die Vorhöfe erreichte die positiv inotrope Wirkung durch BG 60 ohne signifikanten Unterschied jeweils wieder die Ausgangskraft von 100 % vor Acetylcholineinwirkung.

Siehe Abb. 16

i) Acetylcholin mit Digitoxigenin

In derselben Weise beeinflusste Acetylcholin die positiv inotropen Effekte von Digitoxigenin.

Die Zunahme der Kontraktionskraft war ebenfalls entsprechend den

negativ inotropen Wirkungsgraden von Acetylcholin am größten bei der stärksten Herabsetzung der Kontraktionskraft durch Acetylcholin. Durch Digitoxigenin ($2 \times 10^{-6} \text{M}$) wurde die Ausgangskontraktionskraft der Vorhöfe nach 10-30 %iger und 31-50 %iger Herabsetzung der Kontraktionskraft durch Acetylcholin wieder erreicht.

Nach der 51-90 %igen Herabsetzung der Kontraktionskraft der Vorhöfe durch Acetylcholin wurde nach Digitoxigenin ($3 \times 10^{-6} \text{M}$) trotz der großen Zunahme der Kontraktionskraft von $+ 102,59 \text{ g/g TG} \pm 11,7$ nur $88,59 \text{ g/g TG} \pm 4,74$ der Ausgangskraft erreicht.

Siehe Abb. 17

Die größte Zunahme der Kontraktionskraft der Vorhöfe wurde erreicht durch:

- 1) $1,5 \times 10^{-6} \text{M}$ Digitoxigenin unter Einfluß von Acetylcholin 1
mit $+ 41,97 \text{ g/g TG} \pm 7,88$;
- 2) $2 \times 10^{-6} \text{M}$ Digitoxigenin unter Einfluß von Acetylcholin 2
mit $+ 67,91 \text{ g/g TG} \pm 9,4$ und durch
- 3) $3 \times 10^{-6} \text{M}$ Digitoxigenin unter Einfluß von Acetylcholin 3
mit $+ 102,59 \text{ g/g TG} \pm 11,7$.

Durch Acetylcholin wurde eine geringe Verschiebung der toxischen Grenze für Digitoxigenin nach rechts in Abhängigkeit von seiner negativ inotropen Einwirkung erkennbar.

Siehe Abb. 15

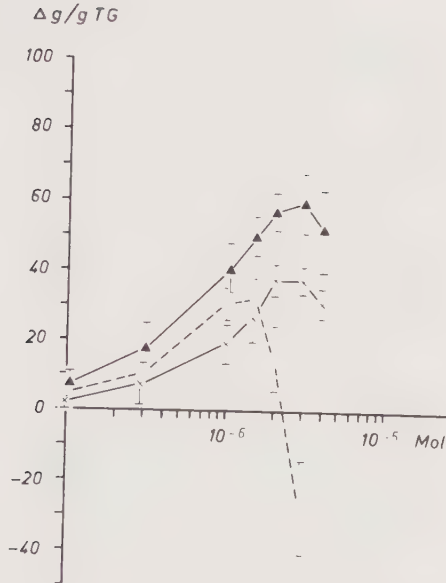


Abb. 11

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Digitoxigenin ---○---, sowie von Digitoxigenin nach Vorgabe von 3α -Hydroxy- 5β -pregnon-20-on-guanylhyaazonnitrat (BG 62) in einer Konzentration von $2 \times 10^{-5} \text{ M}$ X und 10^{-5} N ▲ an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft, g/g (TG).

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

n = Anzahl der Versuche siehe Tabelle 6

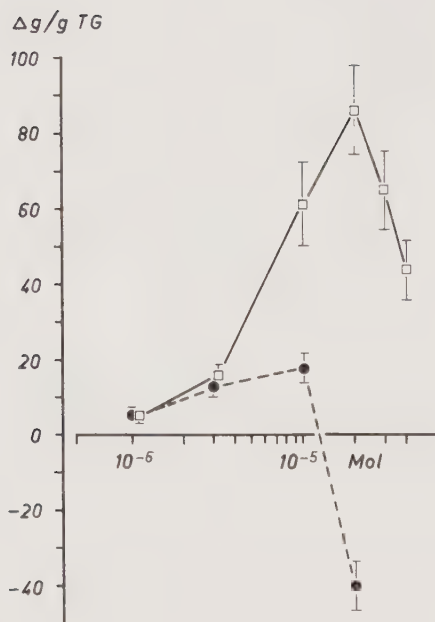


Abb. 12

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenylbisguanylhrazondinitrat (BG 60)---●---, sowie von BG 60 nach Vorgabe von 2×10^{-4} g/ml Evipan □ an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft, g/g (TG).

Abzisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

n = Anzahl der Versuche siehe Tabelle 5

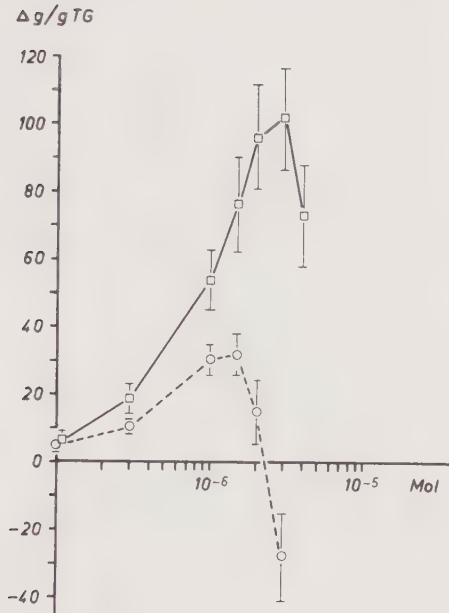


Abb. 13

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Digitoxigenin

---○---, sowie von Digitoxigenin nach Vorgabe von 2×10^{-4} g/ml

Evipan □ an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft, g/g TG.

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

n= Anzahl der Versuche siehe Tabelle 6

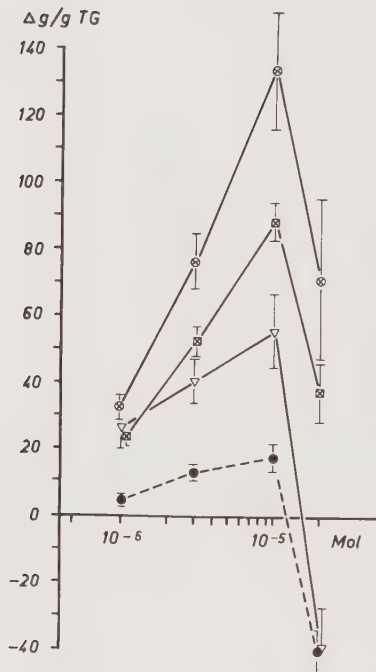


Abb. 14

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenylbisguanylhidrazondinitrat (BG 60) ---●---, sowie von BG 60 nach Herabsetzung der Ausgangskontraktionskraft um 10-30 % ▽, um 31-50 % ☒ und um 51-90 % ☓ durch Vorgabe von Acetylcholin an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft, g/g TG.

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

n = Anzahl der Versuche siehe Tabelle 5

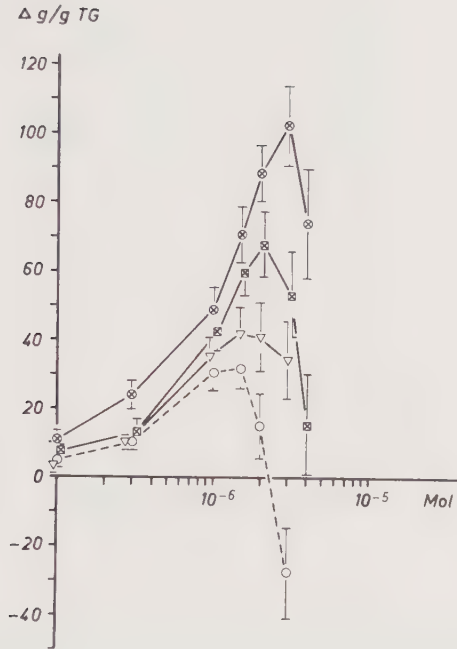


Abb. 15

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Digitoxigenin ---○---, sowie von Digitoxigenin nach Herabsetzung der Ausgangskontraktionskraft um 10-30 % ▽, um 31-50 % □ und um 51-90 % ⊗ durch Vorgabe von Acetylcholin an isolierten linken Meerschweinchen-
vorhöfen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft, g/g TG.

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

n = Anzahl der Versuche siehe Tabelle 6

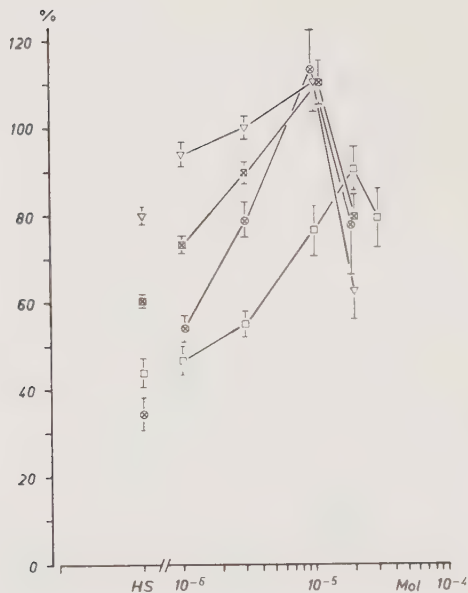


Abb. 16

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenylbisguanylhyaazondinitrat (BG 60) nach Vorgabe von Acetylcholin mit 10-30 %iger ∇ , 31-50 %iger $\boxtimes$ und 51-90 %iger $\otimes$ Herabsetzung der Kontraktionskraft, sowie nach Vorgabe von 2×10^{-4} g/ml Evipan $\square$ an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen. Änderung der Kontraktionskraft in Prozent der Ausgangskontraktionskraft vor der Gabe der negativ inotrop wirkenden Substanzen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in %,bezogen auf die Ausgangskraft von 100 %.

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

HS= Herabsetzung der Ausgangskontraktionskraft durch Acetylcholin bzw. Evipan.

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

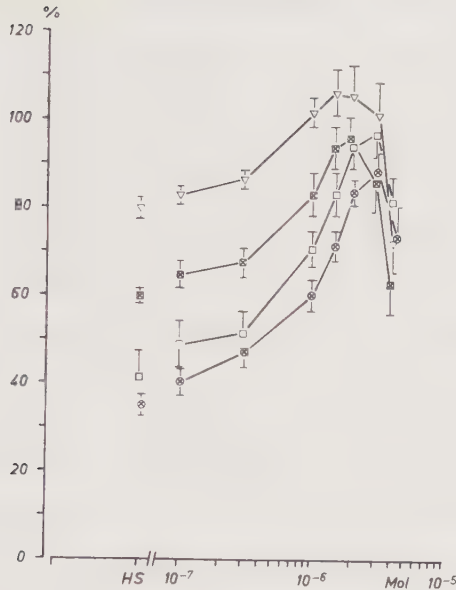


Abb. 17

Kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen von Digitoxigenin nach Vorgabe von Acetylcholin mit 10-30 %iger ∇ , 31-50 %iger $\boxtimes$ und 51-90 %iger $\otimes$ Herabsetzung der Kontraktionskraft, sowie nach Vorgabe von 2×10^{-4} g/ml Evipan $\square$ an isolierten linken Meerschweinchenvorhöfen.

Anderung der Kontraktionskraft in Prozent der Ausgangskontraktionskraft vor der Gabe der negativ inotrop wirkenden Substanzen.

Ordinate: Änderung der Kontraktionskraft in %, bezogen auf die Ausgangskraft von 100 %.

Abszisse: Molare Substanzkonzentration

HS= Herabsetzung der Ausgangskontraktionskraft durch Acetylcholin bzw. Evipan.

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_x$

5) Besprechung der Versuchsergebnisse

Wenn ein kompetitiver Antagonismus zwischen den als Antagonisten angenommenen Guanylhydrazonen (MG 12, MG 19, MG 52, BG 61, BG 62) und dem Agonisten BG 60 bestände, müßte der reversibel gebundene Antagonist durch den Agonisten nach dem Massenwirkungsgesetz verdrängt werden können (Ariens 1964). Die Konzentrationswirkungskurven des Agonisten BG 60 müßten nach Vorgabe der als Antagonisten untersuchten Guanylhydrazone parallel nach rechts verschoben und das Maximum der Wirkung bei höheren Konzentrationen erreicht werden (Ariens 1964).

Durch Vorgabe der Guanylhydrazone MG 12, MG 19, MG 52, die die Kontraktionskraft der Vorhöfe selbst kaum beeinflussen, wurden die positiv inotropen Effekte des BG 60 auf Vorhöfe nicht nennenswert verändert.

Das negativ inotrop wirkende Guanylhydrazon steigerte die Zunahme der Kontraktionskraft linker Meerschweinchenvorhöfe durch BG 60 wesentlich und verschob die toxische Wirkung von BG 60 zu höheren Konzentrationen.

Deutlicher wurden die Unterschiede bei der höheren Konzentration von BG 61 ($10^{-5}M$).

Die Wirkung von Digitoxigenin auf die Vorhöfe wurde durch die untersuchten Guanylhydrazone in derselben Weise beeinflusst wie die von BG 60. Aus diesen Ergebnissen kann nicht auf das Vorliegen eines kompetitiven Antagonismus geschlossen werden. Es läßt sich auch kein nicht kompetitiver Antagonismus ableiten. Der Antagonist wäre dabei irreversibel gebunden und eine Verdrängung durch den Agonisten nicht möglich, so daß eine geringere Zunahme der Kontraktionskraft durch BG 60 resultieren müßte.

Am isolierten Papillarmuskel der Katze konnte eine Verbesserung der Kontraktionskraft durch Theophyllin nach Vorschädigung mit Azid, Chinin, Pernocton und O_2 -Mangel festgestellt werden (Kuschinsky 1959, Kalb, Kuschinsky et al. 1960). Kuschinsky führte diesen Effekt auf die niedrigere Kontraktionshöhe des Muskels zurück, von der aus leichter die Kontraktionskraft verbessert werden kann als bei einem höheren Ausgangsniveau.

Durch Vorgabe von Evipan und Acetylcholin wird die Kontraktionskraft der Meerschweinchenvorhöfe zunächst herabgesetzt, um dann durch den Einfluß von BG 60 bzw. Digitoxigenin wesentlich stärker und schneller wieder anzusteigen. Besonders deutlich wird die Abhängigkeit der Größe der positiv inotropen Effekte nach BG 60 bzw. Digitoxigenin in Abhängigkeit vom Ausgangsniveau durch Vorgabe unterschiedlicher Acetylcholinkonzentrationen. Dabei erfolgt die größte Steigerung der positiv inotropen Wirkung für BG 60 bzw. Digitoxigenin nach der stärksten Herabsetzung der Ausgangskraft um 51 - 90 % durch Acetylcholin.

Allein schon durch nicht supramaximale Reizung der Vorhöfe, wo die Ausgangskraft um 50 % geringer ist, werden die positiv inotropen Effekte für BG 60 bzw. Digitoxigenin wesentlich größer. Zudem wird die toxische Wirkung des BG 60 bzw. Digitoxigenin nach rechts zu höheren Konzentrationen verschoben. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß die Zunahmen der positiv inotropen Effekte abhängig vom Ausgangsniveau und unabhängig von der vorgegebenen Substanz sind. Die relative Auswertung zeigt, daß die absolute Kraftentwicklung durch BG 60 bzw. Digitoxigenin unter Einfluß von Acetylcholin wie auch Evipan keineswegs gesteigert, sondern insgesamt nur wieder das Ausgangsniveau vor Gabe von Evipan oder Acetylcholin erreicht wird.

Das auf Vorhöfe negativ inotrop wirkende Guanyldihydraton BG 62 bewirkt eine zusätzliche Schädigung der Muskeln; denn die positiv inotropen Effekte durch BG 60 und Digitoxigenin sind kleiner nach Vorgabe von BG 62 ($2 \times 10^{-5} \text{M}$) als nach BG 62 (10^{-5}M). Zudem werden nach Vorgabe von BG 62 ($2 \times 10^{-5} \text{M}$) nur 64 % des Ausgangsniveaus von 100 % beim größten positiv inotropen Effekt durch BG 60 und 75 % durch Digitoxigenin erreicht. Man muß annehmen, daß durch die zusätzliche Schädigung eine stärkere Kontraktionskraftentwicklung nicht mehr möglich wird.

Auch BG 61 scheint die Vorhöfe in ihrer Leistungsfähigkeit etwas zu beeinträchtigen. Nach Vorgabe der stark negativ inotrop wirkenden Konzentration von BG 61 (10^{-5}M) wird die Ausgangskraft (100 %) durch die maximale positiv inotrope Wirkung von BG 60 mit 83,5 % nicht erreicht. Durch Digitoxigenin jedoch wird das Ausgangsniveau von 100 % erreicht.

Reiter (1969) registrierte beim Einfluß von Phenobarbital ($8 \times 10^{-4} \text{M}$) auf die positiv inotrope Glykosidwirkung von Dihydroquabain gleichfalls einen deutlich steileren Verlauf der kumulativen Konzentrationswirkungskurve und das Nichterreichen der ursprünglichen Kontraktionskraft. Die Zunahme der einzelnen positiv inotropen Effekte ist zwar wie nach Vorgabe von BG 62 und z.T. nach BG61 durchaus größer, doch erreicht die Muskelkraft insgesamt nicht mehr ihren ursprünglichen Ausgangswert.

Die starke Verschiebung der toxischen Wirkung von Digitoxigenin nach Vorbehandlung mit BG 61 (10^{-5}M) von $2 \times 10^{-6} \text{M}$ Digitoxigenin auf $7 \times 10^{-6} \text{M}$ Digitoxigenin erscheint sehr auffällig. BG 60 wirkt nach Vorgabe von BG 61 (10^{-5}M) erst bei $4 \times 10^{-5} \text{M}$ BG 60 toxisch auf Meerschweinchenvorhöfe statt nach BG 60 ($2 \times 10^{-5} \text{M}$).

Nach Vorbehandlung der Vorhöfe mit BG 62 ($2 \times 10^{-5} \text{M}$) oder Evipan ($2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$) ergibt sich gleichfalls eine Verschiebung der glykosidartigen Intoxikation zu höheren Konzentrationen an BG60 bzw. Digitoxigenin. Acetylcholin verschiebt in Abhängigkeit von der Größe des vorgegebenen negativ inotropen Effektes nur in geringem Ausmaß die toxische Wirkung von Digitoxigenin zu höheren Konzentrationen. Die Toxizität des BG 60 auf die Vorhöfe wird durch Acetylcholin nicht beeinflusst.

Die Verschiebung der toxischen Wirkung zu höheren Konzentrationen der positiv inotrop wirkenden Substanzen BG 60 und Digitoxigenin könnte man in folgender Weise erklären: Ein Muskel mit einem niedrigeren Ausgangsniveau geht auf Grund seiner möglichen größeren Kontraktionskraftsteigerung erst nach höheren BG 60- bzw. Digitoxigenin-Konzentrationen in Kontraktur über, während ein Muskel mit einem hohen Ausgangsniveau durch die positiv inotrop wirkende Substanz seine maximale Kontraktionskraft schon bei niedrigerer BG 60- bzw. Digitoxigenin-Konzentration erreicht.

Nach Erreichen der maximal möglichen Kontraktionskraft bewirkt dann eine Erhöhung der BG 60- bzw. Digitoxigenin-Konzentration Kontraktur und Arrhythmie. Dies würde auch erklären, daß die nicht supramaximal gereizten Vorhöfe mit dem geringeren Ausgangsniveau erst nach höherer BG 60- bzw. Digitoxigenin-Konzentration in Kontraktur übergehen. Acetylcholin, das trotz seines starken negativ inotropen Effektes die toxische Wirkung von BG 60 auf Vorhöfe nicht und die von Digitoxigenin nur geringfügig zu höheren Konzentrationen verschiebt, würde bei dieser Erklärung eine Ausnahme machen.

6) Zusammenfassung

Linke Herzvorhöfe von Meerschweinchen wurden elektrisch gereizt, kumulativ steigenden Konzentrationen verschiedener Mono- und Bisguanylhidrazone ausgesetzt und ihre Kontraktionsamplituden mittels Direktschreibern registriert. Von folgenden Guanylhidrazonen wurden kumulative Konzentrationswirkungsbeziehungen aufgezeichnet:

1. Cyclohexanonguanylhidrazonnitrat (MG 12), 3-Methoxy-4-oxybenzaldehyd-guanyl-hidrazonnitrat (MG 19), Pyridin-3-aldehydguanylhidrazonnitrat (MG 52),
2. Tetradecandionbisguanylhidrazondinitrat (BG 61), 3-Hydroxy-5 β -pregnon-20on-guanylhidrazonnitrat (BG 62),
3. 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenylbisguanylhidrazondinitrat (BG 60).

Außerdem wurden Konzentrationswirkungsbeziehungen von Digitoxigenin und Acetylcholin (Ach) aufgestellt. Dabei ergab sich für MG 12 eine schwach positiv inotrope Wirkung, die statistisch nicht signifikant war, und für MG 19 und MG 52 keine Beeinflussung der Kontraktionskraft. BG 61 und BG 62 wirkten stark negativ inotrop. Die positiv inotropen Effekte von Digitoxigenin waren denen von BG 60 vergleichbar.

Weiterhin wurde untersucht, ob die Guanylhidrazone MG 12, MG 19, MG 52, BG 61 und BG 62 die herzoglykosidartige Wirkung von BG 60 und Digitoxigenin kompetitiv antagonisieren können.

Die positiv inotropen Effekte von Digitoxigenin und BG 60 wurden durch die Monoguanylhidrazone (MG 12, MG 19 und MG 52) nicht beeinflusst.

Dagegen verstärkte die stark negativ inotrop wirkende Substanz BG 61 die positiv inotropen Effekte von BG 60 und Digitoxigenin beträchtlich mit signifikanten Ergebnissen bei BG 60 ab 10^{-5} M BG 60 (siehe Tab. 2, S.41) und bei Digitoxigenin ab 2×10^{-6} M Digitoxigenin (siehe Tab. 3, S.42)

Die maximale positiv inotrope Wirkung wurde zu wesentlich höheren Konzentrationen verschoben (z.B. bei Digitoxigenin um den Faktor vier nach Vorgabe von BG 61 ($10^{-5}M$)). BG 62 hingegen, das schwächer negativ inotrop wirkte, verstärkte die positiv inotrope Wirkung von BG 60 und Digitoxigenin wesentlich weniger, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren (siehe Tab. 2 u. 3, S. 41 u. 42). Im Gegensatz zu BG 61 wurde nach der stärkeren Herabsetzung der Kontraktionskraft durch BG 62 ($2 \times 10^{-5}M$) eine geringere Zunahme der positiv inotropen Wirkung von BG 60 und Digitoxigenin registriert als durch BG 62 ($10^{-5}M$).

Um zu sehen, ob durch einen spezifischen Effekt der negativ inotrop wirkenden Guanylhyazone die positiv inotrope Wirkung von BG 60 und Digitoxigenin gesteigert werde, wurden gleichartige Versuche mit den negativ inotrop wirkenden Substanzen Acetylcholin und Evipan durchgeführt. Dabei stieg die Kontraktionskraft durch BG 60 und Digitoxigenin umso steiler an, je stärker der vorgegebene negativ inotrope Effekt nach Ach oder Evipan war. Signifikant waren die Ergebnisse schon bei BG 60 ($10^{-6}M$) nach Vorgabe von verschiedenen Acetylcholkonzentrationen (siehe Tab. 2, S.41), während bei Digitoxigenin erst bei höheren Acetylcholinkonzentrationen signifikante Unterschiede zu erzielen waren (siehe Tab. 3, S.42). Vorgabe von Evipan ($2 \times 10^{-4}g/ml$) ergab bei BG 60 ab ($10^{-5}M$) und bei Digitoxigenin ab ($10^{-6}M$) eine Signifikanz der Ergebnisse (siehe Tab. 2 u. 3, S.41 u.42). Somit muß angenommen werden, daß die stärkere positiv inotrope Wirkung von BG 60 und Digitoxigenin nach Vorbehandlung mit BG 61 und BG 62 allein auf der Herabsetzung der Kontraktionskraft beruht.

An supramaximal und nicht supramaximal gereizten Vorhöfen konnte die unterschiedliche Wirkung von BG 60 bzw. Digitoxigenin in Abhängigkeit von der Ausgangskraft gleichfalls festgestellt werden. Dabei stiegen

mit signifikanten Unterschieden (siehe Tab. 2 u.3, S.41 u.42) die positiv inotropen Effekte für BG 60 bzw. Digitoxigenin bei den nicht supramaximal gereizten Vorhöfen, deren Ausgangskraft gegenüber den supramaximal gereizten Vorhöfen ca. 50 % geringer war, wesentlich steiler an.

Wenn die maximale Kontraktionskraft, die durch Einfluß von BG 60 bzw. Digitoxigenin erreicht wurde, prozentual auf die Ausgangskraft vor Gabe einer negativ inotrop wirkenden Substanz bezogen wurde, ergab sich in den meisten Fällen nur wieder die Erreichung der Ausgangskraft von 100 % und somit keine absolute Kontraktionskraftsteigerung (siehe Mittelwertsvergleiche in Tab. 4, S.44).

Tabelle 2

Mittelwertsvergleiche nach dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben zwischen den Zunahmen der Kontraktionskraft der Vorhöfe durch BG 60 und BG 60 nach Vorgabe von BG 61, BG 62, Acetylcholin oder Evipan

Verglichene Effekte von:	t	n	p	signifikant
1. BG 60 (10^{-5} M) supramaximal gereizt mit BG 60 (10^{-5} M) nicht supramaximal gereizt	- 2,6457	26 13	0,01<p<0,02	+
2. BG 60 (10^{-5} M) mit BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von BG 61 (10^{-5} M)	- 2,9204	26 9	0,005<p<0,01	++
3. BG 60 (10^{-5} M) mit BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von BG 62 (2×10^{-5} M)	0,3612	26 11	0,70<p<0,80	-
4. BG 60 (10^{-5} M) mit BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von Evipan (2×10^{-4} g/ml)	- 4,3713	26 6	p<0,001	++
5. BG 60 (10^{-6} M) mit BG 60 (10^{-6} M) nach Vorgabe von Ach1	- 4,225	26 10	p<0,001	++
6. BG 60 (3×10^{-6} M) nach Vorgabe von Ach1 mit BG 60 (3×10^{-6} M) nach Vorgabe von Ach3	- 3,422	10 10	0,001<p<0,005	++
7. BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe Ach1 mit BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von Ach2	- 2,941	10 16	0,005<p<0,01	++
8. BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von Ach2 mit BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von Ach3	- 2,941	16 10	0,005<p<0,01	++
9. BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von Ach1 mit BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von Ach3	- 3,7707	10 10	0,001<p<0,005	++

Tabelle 3

Mittelwertsvergleiche nach dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben zwischen den Zunahmen der Kontraktionskraft der Vorhöfe durch Digitoxigenin und Digitoxigenin nach Vorgabe von BG 61, BG 62, Acetylcholin und Evipan

Verglichene Effekte von:	t	n	p	signifikant
1. Digitoxigenin ($2 \times 10^{-6} \text{M}$) supramaximal gereizt mit Digitoxigenin ($2 \times 10^{-6} \text{M}$) nicht supramaximal gereizt	- 2,1679	23 10	$0,025 < p < 0,05$	+
2. Digitoxigenin ($2 \times 10^{-6} \text{M}$) mit Digitoxigenin ($2 \times 10^{-6} \text{M}$) nach Vorgabe von BG 61 (10^{-5}M)	- 2,213	23 6	$0,025 < p < 0,05$	+
3. Digitoxigenin ($2 \times 10^{-6} \text{M}$) mit Digitoxigenin ($2 \times 10^{-6} \text{M}$) nach Vorgabe von BG 62 ($2 \times 10^{-5} \text{M}$)	- 1,4298	23 9	$0,10 < p < 0,20$	-
4. Digitoxigenin (10^{-6}M) mit Digi- toxigenin (10^{-6}M) nach Vorgabe von Evipan ($2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$)	-2,4201	24 8	$0,02 < p < 0,025$	+
5. Digitoxigenin ($1,5 \times 10^{-6} \text{M}$) mit Digitoxigenin ($1,5 \times 10^{-6} \text{M}$) nach Vorgabe von Evipan ($2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$)	-3,3298	24 8	$0,001 < p < 0,005$	++
6. Digitoxigenin (10^{-6}M) mit Digitoxigenin (10^{-6}M) nach Vorgabe von Ach1	-0,6847	24 14	$0,40 < p < 0,50$	-
7. Digitoxigenin (10^{-6}M) mit Digitoxigenin (10^{-6}M) nach Vorgabe von Ach2	-1,6091	24 16	$0,10 < p < 0,20$	-
8. Digitoxigenin (10^{-6}M) mit Digitoxigenin (10^{-6}M) nach Vorgabe von Ach3	-2,2469	24 12	$0,025 < p < 0,05$	+
9. Digitoxigenin ($1,5 \times 10^{-6} \text{M}$) mit Digitoxigenin ($1,5 \times 10^{-6} \text{M}$) nach Vorgabe von Ach1	-0,9963	24 16	$0,30 < p < 0,40$	-

Tabelle 4

Mittelwertsvergleiche nach dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben zwischen der ursprünglichen Ausgangskraft der Vorhöfe von 100 % und der maximalen Kontraktionskraft, die durch BG 60 bzw. Digitoxigenin nach Vorgabe von BG 61, BG 62, Acetylcholin oder Evipan prozentual bezogen auf die Ausgangskraft erreicht wird

Verglichene Effekte von:	t	n	p	signifikan
1. BG 60 (3×10^{-5} M) nach Vorgabe von BG 61 (10^{-5} M) mit Ausgangskraft von 100 %	-2,8879	9 9	$0,01 < p < 0,02$	+
2. BG 60 (2×10^{-5} M) nach Vorgabe von BG 62 (2×10^{-5} M) mit Ausgangskraft von 100 %	-4,3407	11 11	$p < 0,001$	++
3. BG 60 (2×10^{-5} M) nach Vorgabe von Evipan (2×10^{-4} g/ml) mit Ausgangskraft von 100 %	-1,9399	6 6	$0,05 < p < 0,10$	-
4. BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von Ach1 mit Ausgangskraft von 100 %	1,4947	10 10	$0,10 < p < 0,20$	-
5. BG 60 (10^{-5} M) nach Vorgabe von Ach2 mit Ausgangskraft von 100 %	1,3346	16 16	$0,10 < p < 0,20$	-
6. Digitoxigenin (6×10^{-6} M) nach Vorgabe von BG 61 (10^{-5} M) mit Ausgangskraft von 100 %	0,6290	6 6	$0,50 < p < 0,60$	-
7. Digitoxigenin (3×10^{-6} M) nach Vorgabe von BG 62 (2×10^{-5} M) mit Ausgangskraft von 100 %	3,3379	9 9	$0,001 < p < 0,005$	++
8. Digitoxigenin (3×10^{-6} M) nach Vorgabe von Evipan (2×10^{-4} g/ml) mit Ausgangskraft von 100 %	-0,4639	8 8	$0,60 < p < 0,70$	-
9. Digitoxigenin ($1,5 \times 10^{-6}$ M) nach Vorgabe von Ach 1 mit Ausgangskraft von 100 %	1,2000	14 14	$0,20 < p < 0,30$	-
10. Digitoxigenin (2×10^{-6} M) nach Vorgabe von Ach2 mit Ausgangskraft von 100 %	-0,7434	16 16	$0,40 < p < 0,70$	-

Tabelle 5

n = Anzahl der Versuche

	BG 60 supramaximal gereizt	BG 60 nicht supramaximal gereizt	MG 12	MG 19	MG 52	BG 61	BG 62	BG 60 nach Vorgabe von $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ MG 12	BG 60 nach Vorgabe von $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ MG 19	BG 60 nach Vorgabe von $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ MG
$3 \times 10^{-7} \text{ M}$	-	-	7	8	6	6	8	-	-	-
10^{-6} M	26	13	7	8	6	6	8	6	6	6
$3 \times 10^{-6} \text{ M}$	26	13	7	8	6	6	8	6	6	6
10^{-5} M	26	11	7	8	6	6	8	6	6	6
$2 \times 10^{-5} \text{ M}$	26	12	-	-	-	3	8	6	6	6
$3 \times 10^{-5} \text{ M}$	-	-	7	8	6	-	8	-	-	-
$4 \times 10^{-5} \text{ M}$	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-
$5 \times 10^{-5} \text{ M}$	-	-	-	8	6	-	-	-	-	-
$6 \times 10^{-5} \text{ M}$	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-

n = Anzahl der Versuche

BG 60 nach Vorgabe von $3 \times 10^{-6} \text{ M}$ BG 61	BG 60 nach Vorgabe von 10^{-5} M BG 61	BG 60 nach Vorgabe von 10^{-5} M BG 62	BG 60 nach Vorgabe von $2 \times 10^{-5} \text{ M}$ BG 62	BG 60 nach Vorgabe von $2 \times 10^{-4} \text{ g/ml Evip.}$	BG 60 nach Vorgabe von Ach ₁	BG 60 nach Vorgabe von Ach ₂	BG 60 nach Vorgabe von Ach ₃
$3 \times 10^{-7} \text{ M}$	-	-	-	-	-	-	-
10^{-6} M	6	6	-	6	10	16	10
$3 \times 10^{-6} \text{ M}$	6	6	11	6	10	16	10
10^{-5} M	6	6	11	6	10	16	10
$2 \times 10^{-5} \text{ M}$	6	6	11	6	10	16	10
$3 \times 10^{-5} \text{ M}$	6	6	10	6	-	-	-
$1 \times 10^{-5} \text{ M}$	8	-	-	6	-	-	-
$1 \times 10^{-5} \text{ M}$	-	-	-	6	-	-	-
$1 \times 10^{-5} \text{ M}$	-	-	-	-	-	-	-

Digitoxigenin supramaximal gereizt	Digitoxigenin nicht supra- maximal gereizt	Digitoxigenin nach Vorgabe von $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ MG 12	Digitoxigenin nach Vorgabe von $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ MG 19	Digitoxigenin nach Vorgabe von $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ MG 52	Digitoxigenin nach Vorgabe vor $3 \times 10^{-6} \text{ M}$ BG 61
10^{-7} N 25	10	11	9	6	6
$2 \times 10^{-7} \text{ N}$ 25	10	11	9	6	6
10^{-6} N 24	10	11	9	6	6
$1,5 \times 10^{-6} \text{ N}$ 24	10	11	9	6	6
$2 \times 10^{-6} \text{ N}$ 23	10	10	9	6	6
$3 \times 10^{-6} \text{ M}$ -	10	-	9	6	6
$4 \times 10^{-6} \text{ N}$ -	-	-	-	3	-
$5 \times 10^{-6} \text{ M}$ -	-	-	-	-	-
6×10^{-6} -	-	-	-	-	-
$7 \times 10^{-6} \text{ M}$ -	-	-	-	-	-

	Digitoxigenin nach Vorgabe von 10^{-5} M BG 61	Digitoxigenin nach Vorgabe von 10^{-5} M BG 62	Digitoxigenin nach Vorgabe von 2×10^{-5} M BG 62	Digitoxigenin nach Vorgabe von 2×10^{-4} g/ml Evip.	Digitoxigenin nach Vorgabe von Ach ₁	Digitoxigenin nach Vorgabe von Ach ₂	Digitox. nach Vorg. von Ach ₃
7_N	6	6	9	8	14	16	12
$10^{-7} N$	6	6	9	8	14	16	12
6_H	6	6	9	8	14	16	12
$x 10^{-6} N$	6	6	9	8	14	16	12
$10^{-6} N$	6	6	9	8	14	16	12
$10^{-6} N$	6	6	9	8	14	16	12
$10^{-6} N$	6	6	9	8	12	16	12
$10^{-6} N$	6	-	9	-	-	-	-
$10^{-6} N$	6	-	-	-	-	-	-
$10^{-6} N$	6	-	-	-	-	-	-

7) Literaturverzeichnis

1. ARIENS, E.J.:

Molecular Pharmacology

Academic Press (New York, London), Volume 1, 148 - 176, 1964

2. EHMER, A., K.JAHR, G.KUSCHINSKY, H.LÜLLMANN, H.REUTER und
U.WOLLERT:

Progesteronbisguanylhydrazon als Vertreter einer neuen
herzwirksamen Substanzgruppe.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 247, 342, 1964 a.

3. EHMER, A., K.JAHR, G.KUSCHINSKY, H.LÜLLMANN, E.MUTSCHLER und
U.WOLLERT:

Über die Wirkung einfacher Bisguanylhydrazone auf Herzgewebe.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 247, 343, 1964 b.

4. EHMER, A., K.JAHR, G.KUSCHINSKY, H.LÜLLMANN, H.REUTER und
U.WOLLERT:

Über die Herzglykosid-artige Wirkung von Progesteronbis-
guanylhydrazon (Progesteronbiguazon).

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 248, 521 - 539, 1964 c.

5. EHMER, A., K.JAHR, G.KUSCHINSKY, H.LÜLLMANN, E.MUTSCHLER und
U.WOLLERT:

Über die Herzwirksamkeit einfacher Bisguanylhydrazone.

Arzneimittel-Forsch. 14, 1273 - 1277, 1964 d.

6. GREEF, K., H.DRANSFELD, K.MENG und D.SCHWARZMANN:

Zum Wirkungsmechanismus der neuen herzwirksamen Sterin-
derivate Prednison- und Prednisolonbisguanylhadrazon.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 247, 341, 1964.

7. KALB, O., G.KUSCHINSKY und E.MUSCHOLL:

Die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin, Adrenalin
und Strophantin am Papillarmuskel bei Schädigung durch
Dinitrophenol, Azid, Chinin und Barbiturat.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 238, 525 - 533, 1960.

8. KRONBERG, G., K.STOEPEL, S.SCHÜTZ, K.-H.MEYER und E.SCHRAUFSTÄTTER:
Synthetische Verbindungen mit Digitaliswirkung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 247, 339 - 341, 1964 a
9. KRONEBERG, G:
Synthetische Verbindungen mit Digitalis-ähnlicher Wirkung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 263, 46 - 51, 1969 b.
10. KUSCHINSKY, G.:
Über den Einfluß von Stoffwechselgiften auf die Herzwirkung
des Theophyllins.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 236, 248 - 250, 1959.
11. LORD, E.:
The use of range in place of standard deviation in the t-test.
Biometrika 34, 41, 1947.
12. REITER, M.:
Der Einfluß von Barbiturat auf die inotrope Glykosidwirkung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 263, 247, 1969.
13. SNEDECOR, G.W.:
Statistical Methods.
The Iowa State College Press, Ames Iowa, 1950
14. WOLLERT, U.:
Pharmakologische Eigenschaften von Mono- und Bisguanylhydrazonen.
Arzneimittel-Forsch., 4, 680 - 683, April 1969

LEBENS LAUF

Am 27.5.1943 wurde ich als ältester von sechs Söhnen des Oberstudienrates Bernhard Vogel und seiner 1967 verstorbenen Ehefrau Antonie geb. Mommert in Frankenstein/Schlesien geboren.

Nach der Vertreibung besuchte ich von 1950 - 1951 die Volksschule in Schladen am Harz, von 1951 - 1954 die Wilhelm-Raabe-Volksschule in Wolfenbüttel und anschließend das humanistische Gymnasium Große Schule in Wolfenbüttel, wo ich am 23.2.1963 die Reifeprüfung bestand.

Von April 1963 bis März 1965 leistete ich meinen Wehrdienst in einer Sanitätseinheit der Bundeswehr ab.

Im Sommersemester 1965 schrieb ich mich in die medizinische Fakultät der Universität in Mainz ein, bestand dort am Ende des Wintersemesters 1965/66 das Vorphysikum und im Wintersemester 1967/68 das Physikum.

Das medizinische Staatsexamen werde ich voraussichtlich im Juli 1971 beendet haben.

